



# Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging are correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study

Endo, Hironobu

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7142号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007142>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要旨

### Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging are correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study

磁化率強調 MR 画像における運動皮質の低信号強度と筋萎縮性側索硬化症の臨床症状と  
相関に関する初期検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

神経内科学

指導教員 小川 涉 教授

遠藤 浩信

## 序論

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、進行性の上位運動ニューロン (UMN) 及び下位運動ニューロン (LMN) の変性疾患である。臨床的には ALS は UMN 徴候及び LMN 徴候が同一肢において認められる。古典的な ALS 患者は進行期にはそれらの臨床症状を示すが、運動ニューロンの選択的脆弱性のため症状は多様であり、進行期に LMN 障害が優位となった ALS や発症早期の症状がそろっていない状況での診断は困難である。したがって、発症早期の ALS をより正確に診断することができるバイオマーカーを確立することが求められている。

ALS の病態生理の理解は徐々に進んではいるが、UMN 障害に対する診断バイオマーカーは現在のところ存在しない。最近の報告では ALS を含む様々な神経変性疾患を有する患者の脳に鉄沈着が認められることが示されており、特に ALS においては神経変性が進行する運動皮質において、鉄沈着の特徴的なパターンが報告されている。これまでの研究では、例えば T2\* 強調画像及び磁化率強調画像 (SWI) などの磁気共鳴 (MR) 磁化率画像法を用いて鉄沈着物が信号強度低下として観察されている。Adachi らは、ALS 剖検例で運動皮質において SWI で低信号強度を示している部分に、ヘモジゲリンを含まないフェリチンが蓄積していることを報告した。このことより運動野における低信号強度変化は、同領域における鉄の沈着と相関する可能性があり、ALS の有用な指標となり得るが、運動野におけるボクセルベースの画像解析 (VBA) はまだ検証されていない。

Philips 製 MRI スキャナーに、principles of echo-shifting with a train of observations (PRESTO) 法による磁化率強調 MRI 撮影法が導入されており、この方法は SWI と同様の感度を有することが報告されている。PRESTO 法は反復時間 (TR) よりも長いエコー時間 (TE) が特徴であり、これにより T2\* 緩和効果を強調する。また短い TR によりスキャン時間を短縮することが可能である。

我々は、ALS 患者の磁化率強調 MRI における運動皮質内低信号強度の有効性を、統計画像解析を用いて検討した。さらに、ALS の UMN 徴候を含む臨床症状と磁化率強調 MRI における低信号強度の分布及び程度との相関を調べた。

## 方法

### 被験者

改訂 El Escorial 基準に従って、possible-ALS 以上と診断した 24 人の患者、及び 14 人の対照患者 (遺伝性脊髄小脳失調症タイプ 6 (SCA-6) 12 人及び慢性炎症性脱髄症多発神経炎 (CIDP) 2 人) で検討した。2008 年 1 月から 2017 年 1 月の間に同じプロトコルを使用して MR スキャンを受けたすべての参加者を本研究に含めた。

## 臨床評価

すべての臨床評価は、1 人の患者を除いて MR スキャンの 1 ヶ月以内に施行した (症例 1

は2ヶ月)。この間隔の平均及び標準偏差は0.1±0.4ヶ月であった。UMNスコアとして情動調節障害(病的笑い、病的泣き)、下顎反射、上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射、腕頭骨筋反射、手指屈筋腱反射、及びホフマン反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、バビンスキー徴候、チャドック反射、下肢痙性の神経学的徴候に基づいて評価した。スコアは0~22の範囲であった。それぞれのスコア範囲は0(不在または正常)~1(不自由または亢進)であった。正常な筋腱反射を示した四肢で筋萎縮または筋力低下認められた領域は、亢進と判定した。

LMNスコアは、上肢:三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋力、手首屈筋群、手首伸筋群、手指伸筋群、手指外転筋群、下肢:腸腰筋、大腿四頭筋、膝屈筋群、前脛骨筋、腓腹筋、長母趾伸筋、長母趾屈筋の領域で0(運動なし)から5(完全な強さ)の範囲のMedical Research Council (MRC) で評価した。スコアは0から140の範囲であった。

## MR撮影

全てのMRスキャンをPhilips製3-Teslaスキャナー(Achieva)で行った。8チャンネルヘッドコイルを用いたグラディエントエコーシーケンスを用いて、3次元T1強調画像(T1WI)及び磁化率強調MRI(PRESTO法)を撮影した。撮影は以下の配列パラメータを使用した:T1WI;TR/TE、7.0/3.2ms;フリップ角(FA)8°、視野(FOV)260×260mm;マトリックス288×288;スライス厚0.9mm;撮影時間4.7分;磁化率強調MRI;TR/TE23/35ms;FA20°;FOV213×250mm;マトリックス352×352;スライス厚1.2mm;撮影時間は7.2分。

## データ解析

各データは、MATLABソフトウェアver.R2015a上で動作するStatistical parametric mapping (SPM) 12、及びMRIcro ver.1.40/MRIcroGL ver.9で解析した。T1WIはSPM12を用いて、前交連・後交連(AC-PC)ラインに再配置した。各磁化率強調MRIを、Diffeomorphic Anatomical Registration (DARTEL)法を用いて個々人のT1WIへ位置合わせ及び解剖学的標準化を行った

磁化率強調MRIの信号強度は被験者からの強度とデバイスによる増幅に基づく相対値であるため、脳脊髄液(CSF)を参照脳領域として相対値で検討した。各磁化率強調MRIの信号強度を、各被験者のCSF領域の平均信号強度で除することで信号強度比(SIR)画像を作成した。解析にはSIR画像を使用した。CSF領域として側脳室の三次元関心領域(VOI)をMRIcroで手動的に設定した。これらのVOIは23.3±15.7cm<sup>3</sup>の大きさであった。VOIの再現性は評価者間信頼度及び評価者間信頼度を再テストすることで確認した。最後に、解剖学的に標準化された画像を、2mm半値全幅で平滑化した。ボクセルベース解析(VBA)では、すべての被験者のデータから最適な皮質領域の閾値マスクをSPM12の"masking toolbox"を使用して作成し、解析に使用した。

ALS患者と対照との群間比較においての脳底部及び洞静脈周囲のアーチファクトを除去し、運動症状と運動皮質のSIR変化におけるの相関に着目するため、SPM12のNeuromorphometricsソフトウェアを用いて、運動皮質領域のマスクを作成してマスク内の領域でVBAを行った。マスクは両側の中心前回、中心前回内側領域より構成した。

## 統計解析

臨床データの統計解析はp<0.05を有意とし、IBM SPSS Statisticsソフトウェア(ver.22)を用いて行った。VBAでは最小ボクセルサイズが5ボクセルのp<0.001(未補正)を有意とした。磁化率強調MRIのSIRで、対照とALS患者の特異性を評価するため、有意に低下していた領域の平均信号強度についてreceiver operating characteristic (ROC)曲線解析を行った。多重比較補正のためBenjamini-Hochberg法を使用してfalse discovery rate (q値)を算出した。

## 結果

### ベースライン特性

ALS患者24人の平均年齢は65.7±10.5歳で、女性12人、男性12人であった。一人の両利き患者を除き、すべて右利きであった。平均罹病期間は15.8±9.4ヶ月であった。ALSFRS-Rスコア(最大48点、低いほど重症)は36.3±7.7であった。14人の対照は、平均年齢64.3±13.7歳で、女性9人及び男性5人であった。記録されていなかった4人の対照を除いてすべて右利きであった。ALS患者と対照の年齢(Mann-Whitney U検定、p=0.89)または性別(Chi-square検定、p=0.54)に有意差は認められなかった。

ALS患者の運動皮質において磁化率強調MRIの信号強度は対照に比べて視覚的に信号強度が低下した運動皮質領域を認めた。ALS患者24人と対照14人のVBAでは、両側の中心前回でSIRが有意に低下した3つのクラスターが明らかになった。それらの3つのクラスターを組み合わせた領域のSIR値を測定し、ROC曲線下の面積(AUC)を、平均SIR値を用いて計算した。対照群と比較して最適なSIRカットオフ値での感度、特異度は、ALS患者群でそれぞれ66.7%、92.9%であり、El Escorial基準のdefinite-ALS群ではそれぞれ83.3%、100%であった。

### ALS患者におけるSIR変化と臨床症状との相関

24人のALS患者では、左中心前回においてUMNスコアとSIRとの間に有意な負の相関がある領域を認めた。MRCスコア(右)とALSFRS-Rスコア(両側)においてもSIRと正の相関がある領域を認めた。より有意水準を大きくした場合(p=0.01)、UMNスコアは3つの臨床スコアの内統計的有意な領域が最も大きかった。

## 考察

本研究で ALS 患者は、視覚的及び VBA での検討で、対照と比較して磁化率強調 MRI の中心前回において有意に低信号強度を示した。ALS の臨床症状 (UMN スコア、MRC スコア、及び ALSFRS-R スコア) は UMN 及び LMN の両症状によって影響を受けるが、それぞれ低信号変化と相関する領域を認めた。SIR 変化とすべての ALS 臨床スコアで相関する領域を部分的に認めたが、より有意水準を大きくして評価した場合、低信号強度を示す領域は UMN スコアで最も広くなり、中心回前の SIR 変化が主に UMN 障害の客観的所見示すことができる可能性が示唆された。

ROC 解析では ALS 患者群と対照群の良好な弁別能を示すことができた (AUC 値 0.84)。さらにサブグループ解析では possible-ALS 群及び probable-ALS 群では、中でも比較的低い AUC 値 (それぞれ 0.82 及び 0.80) を示したが、ALS 群全体の診断能としては高い特異度 (92.9%) を示した。

これまでの報告では、磁化率変化と ALS 患者の用手的に運動皮質に設定された 2 次元関心領域における UMN 障害のスコアとの相関が示されている。本研究では、初めて VBA を用いたバイアスのない手法を用いて、臨床スコアと SIR 変化に有意な相関があることを見出した。本研究により、ALS における SIR 変化の臨床的意義がより深まったと考えられる。

今回の研究では ALS 患者のほとんどすべてが右利きであった。UMN スコア及び ALSFRS-R の有意水準を上げた閾値での低 SIR 領域拡大は、左半球のほうが右半球よりも大きかった。特に UMN スコアとの相関については、左中心前回における手の領域が優位であった。本所見は、ALS における上肢優位の脆弱性を反映している可能性があり、患者の病歴、検査、ボクセルベースの形態 MRI 解析法を用いた文献に報告されたものとも一致した。

本研究には限界があり、まず後方視的な横断研究であり、同一の MRI プロトコルを受けた ALS 患者のみを選択した点が挙げられる。また、サンプルサイズが小さく、SIR のダイナミックレンジが比較的低いことを考慮すると、個々の画像データに基づいて ALS の診断や UMN 障害のための低信号強度のカットオフを決めるには早計であり、さらなる交差検証研究が必要である。

## 結論

今回我々は VBA を用いて磁化率強調 MRI における ALS 患者の運動皮質内低信号強度変化を示し、臨床症状と有意に相関することを示した。この低信号強度変化と広がりには ALS の運動皮質障害を理解するために有用となり得、UMN 障害に最も強く関連していたことから、UMN 障害を反映する客観的かつ非侵襲的指標となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2765号	氏名	遠藤 浩信
論文題目 Title of Dissertation	Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging are correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study  磁化率強調MR画像における運動皮質の低信号強度と筋萎縮性側索硬化症の臨床症状と相関に関する初期検討		
審査委員 Examiner	主査 菅 良一郎 Chief Examiner 副査 酒井 良忠 Vice-examiner 副査 甲村 美乙 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

序論

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、進行性の上位運動ニューロン(UMN)及び下位運動ニューロン(LMN)の変性疾患である。臨床的にはALSはUMN徴候及びLMN徴候が同一肢において認められる。古典的なALS患者は進行期にはそれらの臨床症状を示すが、運動ニューロンの選択的脆弱性のため症状は多様であり、進行期にLMN障害が優位となったALSや発症早期の症状がそろっていない状況での診断は困難である。したがって、発症早期のALSをより正確に診断することができるバイオマーカーを確立することが求められている。

ALSの病態生理の理解は徐々に進んではいるが、UMN障害に対する診断バイオマーカーは現在のところ存在しない。最近の報告ではALSを含む様々な神経変性疾患を有する患者の脳に鉄沈着が認められることが示されており、特にALSにおいては神経変性が進行する運動皮質において、鉄沈着の特徴的なパターンが報告されている。これまでの研究では、例えばT2\*強調画像及び磁化率強調画像(SWI)などの磁気共鳴(MR)磁化率画像法を用いて鉄沈着物が信号強度低下として観察されている。

本論文では、ALS患者の磁化率強調MRIにおける運動皮質内低信号強度の有効性を、統計画像解析を用いて検討した。さらに、ALSのUMN徴候を含む臨床症状と磁化率強調MRIにおける低信号強度の分布及び程度との相関を調べた。

結果

ベースライン特性

ALS患者24人の平均年齢は65.7±10.5歳で、女性12人、男性12人であった。一人の両利き患者を除き、すべて右利きであった。平均罹病期間は15.8±9.4ヶ月であった。ALSFRS-Rスコア(最大48点、低いほど重症)は36.3±7.7であった。14人の対照は、平均年齢64.3±13.7歳で、女性9人及び男性5人であった。記録されていなかった4人の対照を除いてすべて右利きであった。ALS患者と対照の年齢(Mann-Whitney U検定、p=0.89)または性別(Chi-square検定、p=0.54)に有意差は認められなかった。

ALS患者の運動皮質において磁化率強調MRIの信号強度は対照に比べて視覚的に信号強度が低下した運動皮質領域を認めた。ALS患者24人と対照14人のVBAでは、両側の中心前回でSIRが有意に低下した3つのクラスターが明らかになった。それらの3つのクラスターを組み合わせた領域のSIR値を測定し、ROC曲線下の面積(AUC)を、平均SIR値を用いて計算した。対照群と比較して最適なSIRカットオフ値での感度、特異度は、ALS患者群でそれぞれ66.7%、92.9%であり、El Escorial基準のdefinite-ALS群ではそれぞれ83.3%、100%であった。

ALS患者におけるSIR変化と臨床症状との相関

24人のALS患者では、左中心前回においてUMNスコアとSIRとの間に有意な負の相関がある領域を認めた。MRCスコア(右)とALSFRS-Rスコア(両側)においてもSIRと正の相関がある領域を認めた。より有意水準を大きくした場合(p=0.01)、UMNスコアは3つの臨床スコアの内統計的有意な領域が最も大きかった。

#### 考察

本研究で ALS 患者は、視覚的及び VBA での検討で、対照と比較して磁化率強調 MRI の中心前回において有意に低信号強度を示した。ALS の臨床症状 (UMN スコア、MRC スコア、及び ALSFRS-R スコア) は UMN 及び LMN の両症状によって影響を受けるが、それぞれ低信号変化と相関する領域を認めた。SIR 変化とすべての ALS 臨床スコアで相関する領域を部分的に認めたが、より有意水準を大きくして評価した場合、低信号強度を示す領域は UMN スコアで最も広くなり、中心前回の SIR 変化が主に UMN 障害の客観的所見示すことができる可能性が示唆された。

今回の研究では ALS 患者のほとんどすべてが右利きであった。UMN スコア及び ALSFRS-R の有意水準を上げた閾値での低 SIR 領域拡大は、左半球のほうが右半球よりも大きかった。特に UMN スコアとの相関については、左中心前回における手の領域が優位であった。本所見は、ALS における上肢優位の脆弱性を反映している可能性があり、患者の病歴、検査、ボクセルベースの形態 MRI 解析法を用いた文献に報告されたものとも一致した。

本研究には限界があり、まず後方視的な横断研究であり、同一の MRI プロトコルを受けた ALS 患者のみを選択した点が挙げられる。また、サンプルサイズが小さく、SIR のダイナミックレンジが比較的低いことを考慮すると、個々の画像データに基づいて ALS の診断や UMN 障害のための低信号強度のカットオフを決めるには早計であり、さらなる交差検証研究が必要である。

#### 結論

今回の結果は VBA を用いて磁化率強調 MRI における ALS 患者の運動皮質内低信号強度変化を示し、臨床症状と有意に相関することを示した。この低信号強度変化と広がりには ALS の運動皮質障害を理解するために有用となり得、UMN 障害に最も強く関連していたことから、UMN 障害を反映する客観的かつ非侵襲的指標となる可能性が示唆された。

以上、

ALS患者は進行期にLMN障害が優位となったALSや発症早期の症状がそろっていない状況での診断は困難である。本研究課題ではALS患者の磁化率強調MRIにおける運動皮質内低信号強度の有効性を、統計画像解析を用いて検討した。本研究において低信号強度変化と広がりにはALSの運動皮質障害を理解するために有用となり得、UMN障害に最も強く関連していたことから、UMN障害を反映する客観的かつ非侵襲的指標となる可能性が示唆されたことから価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。